

SKRIPSI

HANI RAHMANIA

**KAJIAN *IN SILICO* TOKSISITAS GOLONGAN
ANTI-KANKER DAN INTERAKSINYA DENGAN
RESEPTOR**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG
2017**

Lembar Pengesahan

**KAJIAN *IN SILICO* TOKSISITAS GOLONGAN
ANTIANKER DAN INTERAKSINYA DENGAN
RESEPTOR**

SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Program
Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Malang
2017**

Oleh :

**HANI RAHMANIA
NIM : 201310410311209**

Disetujui Oleh:

Pembimbing I



**Sovia Aprina Basuki, S. Farm., M. Si., Apt
NIP UMM. 1140804052**

Pembimbing II



**Engrid Juni Astuti, M.Farm., Apt
NIP UMM. 11216120589**

Lembar Pengujian

**KAJIAN *IN SILICO* TOKSISITAS GOLONGAN
ANTI-KANKER DAN INTERAKSINYA DENGAN
RESEPTOR**

SKRIPSI

**Telah diuji dan dipertahankan di depan tim penguji pada tanggal
7 April 2017**

Oleh:

**HANI RAHMANIA
NIM : 201310410311209**

Disetujui Oleh :

Penguji I



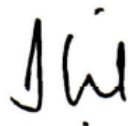
**Sovia Aprina Basuki, S. Farm., M. Si., Apt
NIP UMM. 1140804052**

Penguji II



**Engrid Juni Astuti, M.Farm., Apt
NIP UMM. 11216120589**

Penguji III



**Siti Rofida, S.Si., M.Farm., Apt
NIP UMM. 11408040453**

Penguji IV



Andri Tilagza, S.Farm., M.Farm., Apt

KATA PENGANTAR



Alhamdulillah puji syukur kehadirat Allah SWT., Tuhan semesta alam, Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, Yang Maha Pemberi semua nikmat, kebaikan, dan kekuatan selama proses pelaksanaan, Penulis Skenario Terbaik Yang Maha Menyimpan rahasia hikmah di balik semua peristiwa, Yang Maha Memudahkan, dan atas karunia-Nya penulisan tugas akhir ini dapat selesai dengan baik. Hanya kepada-Nya pujian layak disandangkan, memohon pertolongan dan memohon ampunan. Dan kepada-Nya tempat berlindung dari kejahatan jiwa dan keburukan perbuatan.

Sholawat serta salam tak lupa mari kita haturkan kepada Nabiullah, Nabi akhir zaman, Rasulullah Muhammad SAW., beserta keluarganya, para sahabatnya, dan orang-orang yang mengikutinya hingga hari kiamat, semoga kita semua mendapat syafa'atnya di akhirat kelak.

Penelitian tugas akhir ini berjudul “ **KAJIAN *IN SILICO* TOKSISITAS GOLONGAN ANTIKANKER DAN INTERAKSINYA DENGAN RESEPTOR** ”, diajukan untuk memenuhi persyaratan Pendidikan Sarjana Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang.

Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan terimakasih kepada :

1. Yoyok Bkti Prasetyo, S.Kep., M.Kep., Sp.Kom. selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang atas ilmu dan bimbingannya selama di Fakultas Ilmu Kesehatan UMM.
2. Nailis Syifa', S.Farm., Apt., M.Sc., selaku Ketua Program Studi Farmasi Universitas Muhammadiyah Malang atas ilmu dan bimbingannya selama di Fakultas Ilmu Kesehatan UMM..
3. Sovia Aprina Basuki, S. Farm., M. Si., Apt., selaku pembimbing 1, atas kesabaran, kebaikan hati, serta kesediaan dalam meluangkan waktu dalam membimbing hingga dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik.
4. Engrid Juni Astuti, M.Farm., Apt., selaku pembimbing 2, atas kesabaran, kebaikan hati, serta kesediaan dalam meluangkan waktu dalam membimbing hingga dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik.

5. Siti Rofida, S.Si., M.Farm., Apt., selaku dosen penguji 1, atas kesediaan waktu dan penyampaian ilmu yang sangat bermanfaat bagi masa depan para mahasiswa Farmasi UMM.
6. Andri Tilaqza, S.Farm., M.Farm., Apt., selaku dosen penguji 2, atas kesediaan waktu dan penyampaian ilmu yang sangat bermanfaat bagi masa depan para mahasiswa Farmasi UMM.
7. Biro Skripsi Universitas Muhammadiyah Malang yang telah memberikan saya dosen pembimbing dan penguji yang begitu arif dan sabar
8. Seluruh dosen pengajar Farmasi UMM terima kasih atas segala bimbingannya selama ini yang telah sabar membimbing dan memberikan ilmu kepada kami sehingga kelak kami akan menjadi calon-calon apoteker yang amanah.
9. Ibu Siti Sundari, Bude Siti Rohela terimakasih atas segalanya, mulai dari doa, cinta, pengorbanan jiwa dan raga serta segalanya yang tidak sanggup saya sebutkan satu persatu, terimakasih atas semua dukungannya hingga dapat mengantar saya hingga kejenjang ini. Adik yang sangat saya sayangi, Heni Dwi Jayanti.
10. Seluruh staf TU yang bersedia membantu setiap tahapan proses penelitian hingga penyelesaian tugas akhir ini.
11. Para wanita yang sudah mau bekerja sama, menjadi teman dan sahabat, menjalani suka duka mengerjakan skripsi bersama. Bidadari In Silico. S.Wanda Nurussofa Putri, Marlina Winda Puspita, Neva Melinda Maulanasari.
12. Para wanita yang sudah saya anggap sebagai saudara dan keluarga saya, yang tidak pernah lelah untuk saling mengingatkan dan menyemangati. Peri Imut kosan shintia. Anugrah Puspitasari Setiawan, Dian Riska Fintaningsih, Jauharotul Jannah, dan Fara Jihan.
13. Para wanita yang berperan untuk memberi keceriaan dikehidupan saya, para bu dokter solehahku. Keluarga Bismillah. Anugrah Puspitasari Setiawan, Dian Riska Fintaningsih, Jauharotul Jannah, Arifatul Jannah, Ulfia Safitri, Hanifiyah Nabela, Nur Indah Septiani, Aghfira Putri Anderi, Corina Primanda Rahman, dan Afifah Sholiha. Bismillah persahabatan kita sampai ke jannah-Nya.

14. Para teman, sahabat mulai MABA, yang selalu menguatkan. Larva Squad. Ayu Nindy Pramitha, Aldi Bachtiar Prasetya, Mochamat Ari Fauzan, Elsa Gaotami, Fella Soffa Fahleni, dan Serviana A.W.
15. Keluarga besar ICAI, para sejawat apoteker solehah dan soleh. Grup terheboh yang pernah ada, selvin, didin, hilwa, anik, irma, witri, afi, elys, kety, sarah, dan aldi.
16. Sejawat Farmasi UMM angkatan 2013, keluarga besar EXOPEC, keluarga besar Asisten Farmakologi Farmasi UMM, keluarga besar JMKI, FORISMA, yang namanya tak dapat ditulis satu per satu, atas dukungan, bantuan, dan kerjasamanya. Semoga kelak dapat menjadi apoteker-apoteker amanah serta profesional yang barokah, sukses dunia akhirat, dan senantiasa dalam ketaatan serta lingkungan Allah SWT.
17. Semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung, terimakasih atas bantuan dan dukungannya.

Penulis menyadari bahwa tugas akhir ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan masukan yang membangun. Dengan mengharapkan Keridhaan-Nya, semoga karya tulis ini dapat menambah wawasan keilmuan dan bermanfaat bagi semua pihak.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Malang, 7 Maret 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PENGUJIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
RINGKASAN	vii
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Definisi Kanker	5
2.2 Anti Kanker	5
2.2.1 Penggolongan Senyawa Anti Kanker	6
2.2.2 Toksisitas Anti Kanker	6
2.3 Hubungan Obat dengan Reseptor	11
2.4 Mekanisme Karsinogenik dan Mutagenik	12
2.5 Uji Toksisitas	13
2.5.1 Secara <i>in Silico</i>	14
2.5.2 Secara <i>in Vitro</i>	15
2.5.3 Secara <i>in Vivo</i>	15
2.6 Perangkat Lunak	16
2.6.1 Perangkat Lunak <i>Toxtree 2.6.13</i>	16

2.6.2 Perangkat Lunak <i>Molegro Virtual Docker</i>	17
2.6.3 Perangkat Lunak <i>ChemDrawUltra 12.0</i>	19
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	20
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	20
BAB IV METODE PENELITIAN	23
4.1 Jenis Penelitian	23
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	23
4.3 Populasi dan Sampel	23
4.3.1 Populasi	23
4.3.2 Sampel	23
4.3.3 Kriteria Inklusi	23
4.3.4 Kriteria Eksklusi	23
4.4 Alat dan Bahan Penelitian	24
4.4.1 Alat Penelitian	24
4.4.2 Bahan Penelitian	25
4.5 Prosedur Penelitian	26
4.5.1 Prediksi Toksisitas Senyawa Antikanker Menggunakan Toxtree	26
4.5.2 Prediksi Interaksi Obat dengan Reseptor Menggunakan <i>Molegro Virtual Docker (MVD)</i>	29
BAB V HASIL PENELITIAN	33
5.1 Prediksi Senyawa Antikanker Menggunakan Perangkat Lunak <i>Toxtree</i> ...	33
5.2 Prediksi Interaksi Obat dengan Reseptor Menggunakan Perangkat Lunak <i>Molegro Virtual Docker (MVD)</i>	45
BAB VI PEMBAHASAN	50
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	65
7.1 Kesimpulan	65
7.2 Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	67

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
II. 1. Klasifikasi Obat Antikanker Berdasarkan IARC Monographs, Volume 1-116	7
II.2. Kategori Karsinogenik dan Mutagenik pada <i>Toxtree</i>	17
IV. 1. Jumlah senyawa antikanker yang diteliti menggunakan perangkat lunak <i>Toxtree</i>	27
V. 1. Hasil Pengujian Obat Antikanker dengan Perangkat Lunak <i>Toxtree</i>	33
V. 2. Gugus Penyebab Karsinogenik dan Mutagenik Senyawa Antikanker dengan Perangkat Lunak <i>Toxtree</i>	38
V. 3. <i>Structural Alerts</i> (SAs) Karsinogenik Genotoksik.....	44
V. 4. <i>Structural Alerts</i> (SAs) Karsinogenik Non Genotoksik.....	45
V. 5. Hasil Validasi Internal Menggunakan Perangkat Lunak MVD	46
V. 6. Hasil Analisis <i>Docking</i> dengan Menggunakan Perangkat Lunak <i>Molegro</i> <i>Virtual Docker</i>	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2. 1. Skema Genotoksik Karsinogenesis dan Non-genotoksik Karsinogenesis...	13
3. 1. Kerangka Konseptual Penelitian	20

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Daftar Riwayat Hidup.....	71
2 Surat Pernyataan.....	72
3 Daftar SMILES Senyawa Obat Antikanker dan Senyawa Kontrol.....	73
4 Data Hasil Identifikasi Gugus Penyebab Karsinogenik dan Mutagenik Senyawa Antikanker dan Senyawa Kontrol Positif dengan Menggunakan Perangkat Lunak <i>Toxtree</i>	79
5 Mekanisme Gugus Toksik Penyebab Karsinogenik.....	105
6 Data Hasil Analisis <i>Docking</i> Senyawa Antikanker dengan Menggunakan Perangkat Lunak <i>Molegro Virtual Docker</i> (MVD).....	107

DAFTAR SINGKATAN

AHR	: <i>Arylhydrocarbon</i>
AML	: <i>Acute Myelogenous Leukimia</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
FDA	: <i>Food Drug Administration</i>
IARC	: <i>International Agency Research on Cancer</i>
ISS	: <i>Istituto Superiore di Sanita</i>
IUPAC	: <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
JRC	: <i>Joint Research Centre</i>
LD ₅₀	: <i>Letal Dose 50</i>
MDS	: <i>Myeodysplastic Syndrome</i>
MVD	: <i>Molegro Virtual Docker</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
QSAR	: <i>Quantitative Sturcture – Activity Relationship</i>
RCSB	: <i>Research Collaboratory for Structural Bioinformatics</i>
RMSD	: <i>Root Mean Square Deviation</i>
SMILES	: <i>The Simplified Molecular Input Line Entry System</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR PUSTAKA

- Aziz, Farid., 2010. **Buku Acuan Nasional Onkologi dan Ginekologi**. Edisi ke-1. Jakarta: PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.
- Benigni R, Bossa C. 2006. Structural Alerts Mutagens and Carcinogens. **Current Computer- Aided Drug Design**. Vol. 2 pp169-176.
- Benigni R, Bossa C, Tcheremenskaia O & Worth A. 2009. Development of structural alerts for the in vivo micronucleus assay in rodents. **EUR** 23844 EN.
- Benigni R, Bossa C. 2011. Mechanisms of Chemical Carcinogenicity and Mutagenicity: A Review with Implications for Predictive Toxicology. **American Chemical Society**. pp 2507-2536.
- Benigni R, Bossa C, Tcheremenskaia O. 2012. Nongenotoxic Carcinogenicity of Chemicals: Mechanisms of Action and Early Recognition through a New Set of Structural Alerts. **American Chemical Society**.
- BPOM, RI., 2015. Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 17 Tahun 2015 tentang Pedoman Penilaian Produk Bisimilar. 2015: Kepala BPOM
- ChemDraw, 2016. *PerkinElmer*. [Online] Available at: http://www.cambridgesoft.com/Ensemble_for_Chemistry/ChemOffice/ChemOfficeProfessional/ [Diakses 30 June 2016].
- Comission, E., 2016. *Joint Research Centre-The European Comission's Science and Knowledge Service*. [Online] Available at: http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/predictive_toxicology/qsar_%20tools/toxtree [Diakses 11 Februari 2016].
- Cheung-Ong, Kahlin, Guri Giaever, dan Corey Nislow. 2013. DNA-Damaging Agents in Cancer Chemotherapy Serendipity and Chemical Biology. **Chemistry and Biology**, pp. 648-659.
- Choi, Jennifer N., 2016, **Treatment Update Advanced Skin Cancer and Melanoma**. New York: Cancer Care National Office.

- Devoti, Judith Matray, 2006, **Drugs The Straight Facts Cancer Drugs**. New York: Infobase Publishing.
- Eisenbrand, G., Pool-Zobel, Baker, V., Balls, M., Blaauboer, B.J., Boobis, A., Carere, A., Kevekordes, S., Lhuguenot, C.J., Pieters, R., and Kleiner, J., 2002. method of in vitro toxicology. **Food and Chemical Toxicology**, vol. 40, p. 193-236.
- Ekins, S., 2007. *In Silico* Pharmacology for drug discovery: methods for virtual logand screening and profiling. **British Journal of Pharmacology**, Volume 152, pp. 9-20.
- Elya, B., 2010. Toksisitas Akut Daun Justicia gendarussa Burm. **MAKARA, SAINS**, 14(02), pp. 129-134.
- Fielden, R.M., and Kolaja, L.K., 2008. The role of early in vivo toxicity testing in drug discovery toxicology. **Expert Opin. Drug Saf**, Vol. 2 No. 7, p. 107-110.
- Grace, K., Alex A. Adjei., 2013. Understanding, Recognizing, and Managing Toxicities of Targeted Anticancer Therapies. **CA A Cancer Journal for Clinicians**, Volume 63, pp. 249-279.
- H. Van De Waterbeemd (Chairman), R.E. Carter, G. Grassy, H. Kubinyi, Y.C. Martin, M. S.Tute, P. Willett, 1997. Glossary Of Terms Used In Computational Drug Design. **International Union Of Pure and Applied Chemistry**, Volume 69, pp. 1137-1152.
- Ikawati, Zullies, 2006. **Pengantar Farmakologi Molekular**, Gajah Mada University Press, Yogyakarta
- Indrawati, M., 2009. **Bahaya Kanker Bagi Wanita dan Pria**. Edisi ke-1. Jakarta: Pendidikan Untuk Kehidupan.
- Katzung, Betram G., Susan B. Masters, Anthony J. Trevor, 2015. **Farmakologi Dasar dan Klinik**. Volume 1. Edisi ke-12. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kemenkes,RI, 2015. Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI Stop Kanker
- Kouranov, A., Xie, L., Cruz, J. de la, Chen, L., Westbrook, J., Bourne, P.E., Berman, H.M., 2006. The RCSB PDB information portal for structural genomics. **Nucleic Acids Research**. 34, D302. doi:10.1093/nar/gkj120

- Lee, Won Jun, Sang Cheol Kim, Seul Ji Lee, Jeongmi Lee, Jeong Hill Park, Kyung -Sang Yu, Johan Lim, Sung Won Kwon, 2014. Investigating the Different Mechanisms of Genotoxic and Non-Genotoxic Carcinogens by a Gene Set Analysis. **Plos One**. Volume 9.
- Luch Andreas., 2016. *Nature and Nurture- Lessons from Chemical Carcinogenesis* [Online] Available at: http://www.medscape.com/viewarticle/499098_4 [Diakses 4 September 2016].
- Megantara, S., Levita, J., Ibrahim, S., 2015. In Silico Study of Andrographolide as Protease Inhibitors for Antimalarial Drug Discovery. Altantis PRes, 36-39.
- Missailidis, S., 2008. **Anticancer Therapeutics**. Edisi ke-1. West Sussex, UK: A Jhon Wiley & Sons, Ltd.
- Molegro, 2012. *Molegro Virtual Docker User Manual*. USA: Molegro Aps.
- Muggia, F.M., J. Ziegler, 1980. Comments on Carcinogenic, Mutagenic, and Teratogenic Properties of Anticancer Drugs. **Springer-Verlag**. pp. 306-318
- Neal, M. J., 2005. **Medical Pharmacology at a Glance**. Edisi ke-.5 London: Blackwell Publishing, Ltd.
- Pereira, Stephen P., Guruprasad P. Aithal, Krish Raguanth, Jhon Devlin, Faye Owen, helen Meadows. 2012. Safety and Long Term Efficay of Porfimer Photodynamic Therapy in Locally advanced biliari tract carcinoma. **Elsevier**. Volume 9. pp. 287-292.
- Puspaningtyas, A. R., 2012. MOLEKULAR DOCKING DENGAN METODE MOLEGRO VIRTUAL DOCKER TURUNAN KALKON SEBAGAI ANTIMIKROBA. **Stomatognatic (J.K.G Unej)**, Volume 9, pp. 39-47.
- Raies ,Arwa B., Vladimir B. Bajic., 2016. In Silico Toxicology : Computational Methods for The Prediction Of Chemical Toxicity. **Computational Molekular Science**, Volume 6, pp. 147-172.
- Remesh, A., 2003. Toxicities of Anticancer Drugs and Its Management. **International Journal Of Basic & Clinical Pharmacology**, Volume 1, pp. 2-12.
- Saracci, Rodolfo, Christoper P. Wild, 2015. **International Agency for Research on Cancer The First 50 Years**. Switzerland: WHO Press.

- Siswandono, S. B., 2008. **Kimia Medisinal**. Edisi ke-1. Surabaya: Airlangga University Press.
- Travis, Lois B., 2006. The Epidemiology of Second Primary Cancer. **CEBP Cancer Epidemiology Biomarkers Prev.** Volume 15. pp. 2020-2026.
- WHO, 2006. Public Health, Innovation and Intellectual Property Rights. p. 68.
- Wishart DS, Knox C, Guo AC, Hassanali M, Stothard P, Chang Z, Woolsey J, 2006. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration.
- Yang, Geniey, Somaira Nowsheen, Khaled Aziz, Alexandros G. Georgakilas, 2013. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. **Eslevier**. pp. 1-13.
- Zdanowicz, M. M., 2003. **Essentials Of Pathophysiology For Pharmacy**. United Stated: CRC Press